

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

BEOVU (BROLUCIZUMAB)

Brolucizumab é indicado em adultos para o tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida).

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

07/04/2021

Beovu (brolucizumab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO : 18/03/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Brolucizumab

Nome do medicamento: Beovu

Apresentação(ões): 1 unidade de 0,1650 ml, Solução injetável em seringa pré-cheia, 120 mg/ml, nº registo 5790837

Titular da AIM: Novartis Europharm Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Brolucizumab é indicado em adultos para o tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Beovu (brolucizumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de adultos para o tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida).

Face aos comparadores aflibercept e ranibizumab o medicamento foi considerado equivalente. O Titular de AIM não apresentou dados que permitissem comparar o medicamento em avaliação com bevacizumab.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Beovu (brolucizumab) é inferior ao custo da terapêutica com Eylea (aflibercept).

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A DMI é uma patologia retiniana crónica progressiva que afeta a área central da retina (mácula), e que provoca uma perda da visão central.²

É uma das principais causas de perda de visão em termos mundiais, sendo os adultos com mais de 50 anos os mais afetados. A incidência e a prevalência da DMI têm vindo a aumentar. O envelhecimento geral da população, o aumento dos fatores de risco e a melhoria do diagnóstico, são apontados como causas.³ A prevalência de DMI aumenta com a idade, sendo que uma meta-análise de 31 estudos populacionais ingleses e americanos de 2012 estimou uma prevalência média de 2.4 % em pessoas com mais 50 anos ou mais, 4.8% em pessoas com 65 anos ou mais e 12.2% em pessoas com 80 ou mais anos⁵. Segundo a Sociedade Portuguesa de Oftalmologia³, haveria em 2014 cerca de 355.000 pacientes com todas as formas de DMI. A forma mais precoce da doença contribui com cerca de 85 a 90% dos casos (310.000 doentes). As formas tardias ou avançadas da doença são responsáveis por 10 a 15% dos casos (45.000 doentes – sendo 38.000 com DMI atrófica e 7.000 com DMI exsudativa). Todos os anos surgem cerca de 45.000 novos casos com a forma precoce da doença e cerca de 5.000 com a forma tardia.

Relativamente aos tipos de DMI, os sinais fundoscópicos clínicos da doença precoce são a presença de *drusa*, associados ou não à presença de alterações pigmentares, constituindo estes sinais importantes marcadores de progressão para as formas tardias da doença. A DMI tardia é a forma responsável pela perda grave e irreversível de visão e inclui dois tipos morfológicamente distintos: a DMI neovascular (DMI-NV) e a atrofia geográfica (AG). Outra forma de categorizar a doença é por estadio de gravidade, utilizando a classificação do *Age-related Eye Disease Study* (AREDS), que categoriza a doença em 4 estadios: categoria 1 (poucos ou nenhum *drusa*), categoria 2 (precoce), categoria 3 (intermédia) e categoria 4 (tardia). Esta última categoria inclui a atrofia geográfica que atinge a fóvea ou qualquer sinal de neovascularização.

As manifestações da doença dependem do estadio da doença. A maculopatia precoce pode ser assintomática, podendo ser geralmente diagnosticada num exame oftalmológico de rotina. É importante a sua deteção já que pode evoluir para uma forma mais grave.

A forma seca evolui mais lentamente e caracteriza-se sobretudo pela dificuldade na leitura e observação de pequenos objetos distantes. Nas atrofias mais extensas e que atingem a fóvea, a acuidade visual central fica muito diminuída, havendo, contudo, uma preservação da visão. Na forma exsudativa a perda da acuidade visual pode ser rápida, e acompanhada de sintomas oculares como distorções na imagem (metamorfopsias), alteração da percepção das cores e contraste, aparecimento de manchas no campo visual (escotomas centrais), ftopias e alucinações visuais. Perante estas alterações é necessária uma atuação rápida, já que o atraso no tratamento pode originar atrofias e fibroses irreversíveis.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O primeiro passo no tratamento desta doença é o aconselhamento para a cessação tabágica.

Nos doentes com doença intermédia ou tardia (AREDS 3 ou 4), é recomendada a suplementação com vitaminas antioxidantes e suplementos minerais (zinco).

Na doença neovascular (DMI-NV) a primeira linha terapêutica são injeções intra-vítreas de anticorpos anti-VEGF. Os anti-VEGF recomendados internacionalmente são o bevacizumab e o ranibizumab.

O bevacizumab foi o primeiro anticorpo anti-VEGF a ser usado na DMI-NV, embora de forma *off-label*.

O ranibizumab é um fragmento do anticorpo bevacizumab, desenvolvido especificamente para esta patologia. A dose inicial é de 0.5 mg em injeção intra-vítrea a cada 28 dias, sendo que as doses posteriores podem ser mais espaçadas (os regimes posológicos variam).

Além destes, o aflibercept intra-vítreo parece ser tão eficaz como o ranibizumab para a manutenção da visão em doentes com neovascularização coroideia subfoveal ativa secundária a DMI. O aflibercept é uma proteína de fusão que bloqueia todas as isoformas de VEGF-A e os fatores de crescimentos placentários 1 e 2. O esquema posológico é de uma dose inicial de 2mg a cada 4 semanas durante 12 semanas, seguida de 1 injeção a cada 8 semanas (ainda que aqui também os regimes possam variar em função da resposta inicial).

O pegaptanib é uma molécula de ácido oligonucleico que se liga especificamente à isoforma VEGF-165 e que foi desenvolvida para esta patologia, mas cuja autorização foi revogada pela EMA.

Pode ainda ser utilizada a terapia fotodinâmica com verteporfina, especialmente em casos de novo ou recorrentes de DMI-CN em que o componente clássico corresponde a >50% da lesão e a lesão é

inferior a 5,400 microns, ou no caso de DMI-NV oculta com acuidade visual < 20/50 ou > 20/50 mas a DMI-NV tem uma dimensão inferior a 4 áreas *Macular Photocoagulation Study* (MPS). Na DMI-NV clássica extrafoveal pode ainda ser utilizada a fotocoagulação a laser. No entanto, estes tratamentos parecem ser menos eficazes do que o tratamento com anti-VEGF.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela I - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	DMI exsudativa	Brolocizumab	aflibercept ranibizumab bevacizumab	Utilizados habitualmente na prática clínica

Tabela III – Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p><u>Brolocizumab:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - A dose recomendada é de 6 mg de brolocizumab (0.05 ml de solução) administrado por injeção intravítrea a cada 4 semanas (mensal) nas primeiras 3 doses. - Após esta fase, os clínicos podem individualizar o tratamento baseado na atividade da doença, avaliada por acuidade visual e/ou parâmetros anatómicos. É sugerida uma avaliação da atividade da doença 16 semanas após o início do tratamento. Em doentes sem atividade da doença, deve ser considerado tratamento a cada 12 semanas. Em doentes com atividade de doença, deve ser considerado tratamento a cada 8 semanas. - Se os ocutomes visuais e anatómicos indicarem que o doente não está a beneficiar da continuação do tratamento, o brolocizumab deve ser descontinuado.
----------------------	--------------------------	---

	<p>Medicamento comparador</p>	<p><u>Ranibizumab:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Em adultos, a dose recomendada é de 0,5 mg administrada através de uma injeção intravítrea de dose única. Isto corresponde a um volume de injeção de 0,05 ml. - O intervalo entre duas doses injetadas no mesmo olho deve ser de, pelo menos, quatro semanas. O tratamento em adultos é iniciado com uma injeção por mês até a acuidade visual máxima ser atingida e/ou não existam sinais de atividade da doença, i.e. sem alterações na acuidade visual e sem outros sinais e sintomas de doença sob tratamento continuado. - Inicialmente, podem ser necessárias três ou mais injeções mensais consecutivas em doentes com DMI húmida, EMD, RDP e OVR. Posteriormente, a monitorização e os intervalos de tratamento devem ser determinados pelo médico e devem ser baseados na atividade da doença, conforme avaliado pela acuidade visual e/ou parâmetros anatómicos. - Se, na opinião do médico, os parâmetros visuais e anatómicos indicarem que o doente não está a beneficiar da continuação do tratamento, este deve ser descontinuado. <p><u>Aflibercept:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Na DMI húmida, a dose recomendada é de 2 mg de aflibercept, equivalente a 50 microlitros. O tratamento é iniciado com uma injeção por mês durante três doses consecutivas. O intervalo de tratamento é depois prolongado para dois meses. - Com base na avaliação médica dos resultados visuais e/ou anatómicos, o intervalo entre tratamentos pode ser mantido por dois meses ou ser prolongado, utilizando um regime posológico “tratar e estender”, em que os intervalos das injeções são aumentados em incrementos de 2 ou 4 semanas, a fim de manter os resultados visuais e/ou anatómicos estáveis. Caso os resultados visuais e/ou anatómicos se deteriore, o intervalo de tratamento deve ser reduzido em conformidade para um mínimo de dois meses durante os primeiros 12 meses de tratamento. Não há necessidade de monitorização entre as injeções. Com base na avaliação médica, o esquema de monitorização de visitas pode ser mais frequente do que as visitas para injeções. Não foram estudados intervalos de tratamento superiores a quatro meses entre as injeções. <p><u>Bevacizumab</u></p> <p>Disponível em solução de 25 mg/ml para infusão. As injeções para uso oftálmico são preparadas em farmácias hospitalares. Cada injeção contém 1.25 mg (0.05 ml) de bevacizumab.</p> <p>A posologia, de acordo com a evidência disponível, é: para o tratamento inicial, uma injeção a cada 4 semanas durante os primeiros 3 meses, seguida de um regime fixo de uma injeção a cada 4 semanas (mensal). Em alternativa, após os primeiros 3 meses de carga, pode ser usado um regime “pro re nata”, em que os intervalos podem ser decididos clinicamente com base na actividade da doença.</p>
<p>Outros elementos a considerar na comparação</p>	<p>Med. em avaliação</p>	<p>NA</p>
	<p>Med. comparador</p>	<p>NA</p>

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela III - Outcomes e classificação da sua importância.

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
Medidas de eficácia		
Varição da Acuidade Visual corrigida	9	Crítico
Espessura central macular	5	Importante
Presença líquido intra/sub-retiniano	5	Importante
Qualidade de vida por escala validada	8	Crítico
Medidas de Segurança		
Efeitos adversos oculares graves	7	Crítico
Efeitos adversos oculares (global)	5	Importante
Efeitos adversos sistêmicos graves	8	Crítico
Descontinuação por eventos adversos	7	Crítico
Mortalidade	9	Crítico

5. Análise crítica da evidência

Beovu (brolocizumab)

O objetivo da avaliação foi comparar a eficácia e segurança comparativa do brolocizumab com os comparadores relevantes na população de interesse (adultos com DMI húmida).

O PICO definido na fase de seleção da matriz inicial de avaliação, selecionou os seguintes comparadores: aflibercept, ranibizumab, bevacizumab.

A empresa realizou uma revisão sistemática (RS) que teve por objetivo identificar estudos sobre eficácia e segurança do brolocizumab versus os comparadores considerados relevantes.

O PICO da RS, no entanto, diferiu do PICO identificado na matriz de avaliação inicial, uma vez que não incluiu o bevacizumab nos comparadores.

Como tal, foi realizada uma revisão sistemática da literatura por um especialista de informação, com input da equipa de autores do relatório da EUnetHTA, com o objetivo de identificar evidência comparativa com o bevacizumab.

Prova directa: estava disponível evidência comparativa directa entre o brolocizumab e o aflibercept. Esta evidência consiste em 2 estudos aleatorizados e controlados, duplamente ocultados, de não inferioridade: o estudo HAWK e o estudo HARRIER. Nestes estudos, foi comparado brolocizumab 6mg com aflibercept 2 mg (o estudo HAWK também incluiu um braço de brolocizumab 3 mg). Os resultados agregados dos dois estudos não estavam disponíveis, pelo que foram apresentados separadamente.

Foi avaliado o risco de viés de acordo com a ferramenta de *Risk of Bias* (RoB) da Cochrane Collaboration, e ambos os estudos foram considerados como de baixo risco de viés. A nível dos *outcomes* (objectivos vs. subjetivos), o RoB foi considerado 'unclear' para os *outcomes* relacionados com qualidade de vida e alguns dos *outcomes* de segurança; para os restantes o RoB foi considerado baixo.

Os resultados principais destes estudos foram:

- A variação na melhor acuidade visual corrigida (MAVC) desde a *baseline* até às 48 semanas foi não inferior com o brolocizumab, comparado a aflibercept, e não foram identificadas diferenças na MAVC desde a *baseline* até às 96 semanas.

- Em ambos os estudos verificou-se uma melhoria na qualidade de vida relacionada à acuidade visual (score VFQ-25) desde a *baseline* para o brolucizumab e para o aflibercept, mas não foram realizadas comparações estatísticas entre os dois braços.

- A variação média na espessura central da retina neurosensorial desde a *baseline* até às 48 semanas não apresentou diferenças entre os grupos sob brolucizumab e sob aflibercept; a variação média espessura central da retina (total) mostrou significância estatística do brolucizumab face a aflibercept nas semanas 16, 48 e 96 (diferença absoluta de 26 µm no estudo HAWK e de 43 µm no estudo HARRIER).

- Os eventos adversos graves foram raros. Os eventos adversos oculares mais frequentes foram a hemorragia conjuntival e a redução da acuidade visual. Estes efeitos são conhecidos dos fármacos anti-VEGF de administração intravítrea.

- Em comparação ao aflibercept, a incidência de eventos oclusivos da artéria retiniana e de inflamação intraocular foi superior para o brolucizumab. Estas preocupações foram levantadas no relatório público da avaliação Europeia.

Prova indireta: o titular de AIM realizou uma meta-análise em rede para avaliar a eficácia e segurança comparativas do brolucizumab face a aflibercept e ranibizumab.

A qualidade da meta-análise em rede foi avaliada de acordo com a ferramenta desenvolvida por Ortega et al⁶. A principal limitação da meta-análise em rede está relacionada com a aplicabilidade dos resultados encontrados, uma vez que um dos comparadores relevantes definido na matriz inicial de avaliação (bevacizumab) não foi considerado nesta meta-análise.

Além disso, foram assumidas algumas premissas para aumentar a exequibilidade da meta-análise em rede: 1) assumiu-se equivalência entre os regimes posológicos no 1º ano e no 2º ano de tratamento nos estudos VIEW 1 e 2; 2) a espessura retiniana central, espessura foveal central e espessura macular central foram consideradas como a mesma medida; 3) foi assumida equivalência entre os tempos de avaliação entre as 48 e as 52 semanas para os *outcomes* a 12 meses e entre as 96 e as 104 semanas para *outcomes* a 24 meses. Além disso, os resultados são apresentados em diferenças médias, dificultando a avaliação clínica das diferenças encontradas.

Foram incluídos 13 estudos que cumpriam os critérios de inclusão.

Beovu (brolucizumab)

No caso-base, as comparações principais foram entre o brolucizumab 6 mg e diferentes posologias de aflibercept 2 mg e ranibizumab 0.5 mg.

Para o *outcome* principal, variação na MAVC, não se observaram diferenças em nenhuma das comparações desde a *baseline* até ao 1º ano de tratamento ou desde a *baseline* até ao 2º ano de tratamento.

Não foram apresentados resultados comparativos em relação à qualidade de vida relacionada com a acuidade visual.

Em relação à espessura central da retina desde a *baseline* até ao 1º ano de tratamento e desde a *baseline* até ao 2º ano de tratamento, verificou-se superioridade estatística do brolucizumab em relação à maioria dos esquemas posológicos de ranibizumab e de aflibercept.

Não se verificaram diferenças na taxa global de descontinuação por eventos adversos.

Não foi apresentada uma comparação indireta de eventos adversos globais ou graves.

Evidência relativa a bevacizumab: na revisão da literatura, realizada pelo um especialista de informação com *input* da equipa de autores do relatório da EUnetHTA, foram encontradas 2 revisões sistemáticas que avaliavam a eficácia comparativa do bevacizumab com outros fármacos utilizados na DMI húmida. As principais limitações destas RS estavam relacionadas com o nível de detalhe incluído na descrição da metodologia das RS, o que levanta dúvidas sobre a validade dos resultados encontrados.

A revisão sistemática de Solomon et al. demonstrou comparabilidade entre o bevacizumab e o ranibizumab em relação a *outcomes* visuais e números de eventos adversos entre os grupos.

A revisão sistemática de Pham et al. demonstrou ausência de diferenças significativas nos *outcomes* visuais entre o bevacizumab e o ranibizumab ou entre o ranibizumab e o aflibercept. A diferença média na MAVC entre bevacizumab e aflibercept foi considerada clinicamente insignificante, tendo os autores considerado que os resultados sugeriam comparabilidade.

9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão analisou o benefício adicional do brolucizumab na indicação “tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida).”

Na perspetiva da Comissão, a evidência relevante para a avaliação comparativa com os comparadores definidos na matriz inicial de avaliação é a meta-análise em rede submetida pelo titular de AIM.

Esta meta-análise em rede sugere comparabilidade do brolucizumab face a aflibercept e ranibizumab.

Nesta meta-análise em rede não foi incluído como comparador o bevacizumab.

No entanto, foi realizada uma revisão sistemática da literatura por um especialista de informação, com *input* da equipa de autores do relatório da EUnetHTA, com o objetivo de identificar evidência comparativa com o bevacizumab. Foram encontradas 2 revisões sistemáticas que sugerem comparabilidade do bevacizumab face a aflibercept e ranibizumab.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Na meta-análise em rede submetida pelo titular de AIM, não se observaram diferenças na variação na MAVC desde a *baseline* até ao 1º ano de tratamento ou desde a *baseline* até ao 2º ano de tratamento entre o brolucizumab e o aflibercept ou entre o brolucizumab e o ranibizumab.
- Não foram apresentados resultados comparativos em relação à qualidade de vida relacionada com a acuidade visual.
- Em relação à espessura central da retina desde a *baseline* até ao 1º ano de tratamento e desde a *baseline* até ao 2º ano de tratamento, verificou-se superioridade estatística do brolucizumab em relação à maioria dos esquemas posológicos de ranibizumab e de aflibercept.
- Não se verificaram diferenças na taxa global de descontinuação por eventos adversos.
- Não foi apresentada uma comparação indireta de eventos adversos globais ou graves.
- No entanto, nos estudos HAWK e HARRIER, que compararam diretamente brolucizumab com aflibercept, a incidência de eventos oclusivos da artéria retiniana e de inflamação intraocular foi superior para o brolucizumab. Pelo exposto, a Comissão sugere que sejam apresentados pelo Titular de AIM resultados de segurança em contexto real, aquando da revisão do contrato de financiamento a ser estabelecido entre o INFARMED e o TAIM.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de custos médios de tratamento a dois anos entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, resulta que o custo da terapêutica com Beovu (brolucizumab) é inferior ao custo da terapêutica com Eylea (aflibercept).

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, tendo sido acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

Foi analisado o benefício adicional do brolucizumab “*tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida)*”, tendo sido concluído que o brolucizumab, apresenta comparabilidade em relação a ranibizumab e aflibercept, o custo da terapêutica com Beovu (brolucizumab) é inferior ao custo da terapêutica com Eylea (aflibercept).

12. Referências bibliográficas

1. EUnetHTA PTJA09. Authoring Team. Relative Effectiveness Assessment of pharmaceutical technologies. Brolucizumab for the treatment of adults with neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD). Joint Assessment. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2020. [date of citation]. 124 pages. Report No.: PTJA09. Available from: <https://www.eunetha.eu>.
2. Dynamed
3. Sociedade Portuguesa de Oftalmologia. Degenerescência Macular da Idade, 2014. Disponível em [\[https://softalmologia.pt/wp-content/uploads/2014/03/degenerescencia_macular_da_idade.pdf\]](https://softalmologia.pt/wp-content/uploads/2014/03/degenerescencia_macular_da_idade.pdf)
4. Owen C, Jarrar Z, Wormald R, Cook D, Fletcher A, Rudnicka A. ‘The Estimated Prevalence and Incidence of Late Stage Age Related Macular Degeneration in the UK’. *British Journal of Ophthalmology* 96, no. 5 (1 May 2012): 752–56.

5. Cachulo, ML, Laíns I, Lobo C, Figueira J, Ribeiro L, Marques J, et al. 'Age-Related Macular Degeneration in Portugal: Prevalence and Risk Factors in a Coastal and an Inland Town. The Coimbra Eye Study - Report 2'. *Acta Ophthalmologica* 94, no. 6 (September 2016): e442-453.
6. Ortega A, Fraga MD, Alegre-del-Rey EJ, Puigventos-Latorre F, Porta A, Ventayol P, et al. A checklist for critical appraisal of indirect comparisons. *Int J Clin Pract*. 2014;68(10):1181-9;
7. The CATT Research Group. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364:1897-1908. DOI: 10.1056/NEJMoa1102673. (Disponível em <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1102673>)